

综合治疗病毒性角膜内皮炎的临床效果和形态学分析

杜婧, 田芳, 刘建国, 李颖

基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(No. 2016SF-274);陕西省卫生计生科研基金项目(No. 2016E002);陕西省自然科学基金基础研究计划面上项目(No. 2017JM8043);西安市科技计划项目[No. SF1513(2)]

作者单位:(710004)中国陕西省西安市第四医院眼科准分子近视矫正中心

作者简介:杜婧,女,硕士,主治医师,研究方向:激光角膜屈光手术、角膜病、干眼。

通讯作者:李颖,女,毕业于西安交通大学医学院,硕士,主任医师,研究方向:角膜病、眼表疾病。Liyang1161@126.com

收稿日期:2017-11-01 修回日期:2018-01-24

Clinical effect and morphological analysis of combined therapy for viral corneal endothelial inflammation

Jing Du, Fang Tian, Jian-Guo Liu, Ying Li

Foundation items: Shaanxi Province Social Development and Technology Research Project (No. 2016SF - 274); Shaanxi Provincial Health and Family Planning Research Project (No. 2016E002); Natural Science Foundation on Basic Research in Shaanxi (No. 2017JM8043); Xi'an Science and Technology Planning Project [No. SF1513(2)]

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Ying Li. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. Liyang1161@126.com

Received:2017-11-01 Accepted:2018-01-24

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect and the changes of corneal endothelial morphology of glucocorticoid combined with antiviral therapy for viral corneal endotheliitis and evaluate the safety of this treatment.

• **METHODS:** The clinical data like predisposing factors, history and clinical manifestation were retrospectively analyzed, the 48 patients (48 eyes) with viral corneal dermatitis from January 2014 to December 2015 in Xi'an No. 4 Hospital were included. A comparative study was conducted between affected eyes and healthy eyes. The cure rate, recurrence rate and corneal endothelial morphological changes of patients treated with combined treatment of glucocorticoid and antiviral drugs after 3mo were compared and analyzed statistically.

• **RESULTS:** Corneal endotheliitis patients had many predisposing factors and symptoms like red eye, eye pain, photophobia, tears and decreased visual acuity, blurred vision and others, clinical manifestations include

decreased visual acuity, conjunctival congestion or mixed ciliary congestion, corneal edema, corneal epithelium might have small blisters, Descemet membrane folds, gray white or white like KP, intraocular pressure increased, posterior synechia, cases of several recurrent had corneal bullous occurred. After 1mo of treatment, the effective rate was 100%, the cure rate was 88%, and there was no recurrence; after 2mo of treatment the effective rate and the cure rate was 100%, a total of 1 cases (2%) recurrence; treatment for 3mo, a total of 2 cases (4%) recurrence. After 3mo of treatment cell count ($t=2.952$, $P=0.004$) and corneal thickness by OCT ($t=2.584$, $P=0.011$) of the treatment group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant; cell pleomorphic mutation rate ($45.85\% \pm 6.29\%$) of the treatment group was higher than that of the control group ($40.62\% \pm 5.16\%$), the difference was statistically significant ($t=4.458$, $P<0.001$). The visual acuity of treatment group was poorer before treatment than that of the control group, the difference was statistically significant ($Z=-5.766$, $P<0.001$); after treatment, the visual acuity increased to 0.20 (0.10-0.40), there were significant differences before and after the treatment ($Z=-6.089$, $P<0.001$).

• **CONCLUSION:** The clinical manifestations and etiology of viral corneal endotheliitis is complex. Application of antiviral drugs and glucocorticoid treatment, can obtain good effect, but after the treatment, corneal thickness and corneal endothelial cell count decreased, higher requirements for the safety of the treatment is needed.

• **KEYWORDS:** corneal endotheliitis; antiviral; glucocorticoids

Citation: Du J, Tian F, Liu JG, *et al.* Clinical effect and morphological analysis of combined therapy for viral corneal endothelial inflammation. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(3):528-531

摘要

目的:观察糖皮质激素联合抗病毒药物综合治疗病毒性角膜内皮炎的临床效果和角膜内皮形态学的变化,并探讨治疗方案的安全性。

方法:回顾性分析2014-01/2015-12就诊于西安市第四医院的48例48眼病毒性角膜内皮炎患者的发病诱因、病史和临床表现,采用自身对照研究,比较糖皮质激素联合抗病毒药物综合治疗后3mo患者的治愈率、复发情况和角膜内皮形态学的变化。

结果:病毒性角膜内皮炎发病诱因较多,患者均有眼红、眼疼、畏光、流泪和视力下降、视物模糊等症状,临床表现包括视力下降、结膜睫状充血或混合充血、角膜水肿,可有角

膜上皮小水泡、后弹力层皱褶、灰白色或羊脂状 KP、眼压升高、虹膜后粘连,反复发作者发生角膜大泡。治疗 1mo 有效率达 100%,治愈率达 88%,且未见复发病例;治疗 2mo 有效率和治愈率达 100%,共 1 眼(2%)复发;治疗 3mo 共 2 眼(4%)复发。治疗 3mo 后治疗组的细胞计数($t=2.952, P=0.004$)和 OCT 角膜厚度($t=2.584, P=0.011$)均低于对照组,差异有统计学意义;治疗组的细胞多形性变异率($45.85\% \pm 6.29\%$)高于对照组($40.62\% \pm 5.16\%$),差异有统计学意义($t=4.458, P<0.001$)。治疗前治疗组的视力差于对照组,差异有统计学意义($Z=-5.766, P<0.001$);治疗后治疗组的视力恢复到 0.20(0.10~0.40)LogMAR,治疗前后差异有统计学意义($Z=-6.089, P<0.001$)。

结论:病毒性角膜内皮炎的临床表现和病因复杂多样,应用抗病毒药物和糖皮质激素联合治疗,能够取得良好疗效,但是治疗后角膜内皮计数和角膜厚度减少,为治疗的安全性提出了更高的要求。

关键词:角膜内皮炎;抗病毒;糖皮质激素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.29

引用:杜婧,田芳,刘建国,等.综合治疗病毒性角膜内皮炎的临床效果和形态学分析.国际眼科杂志 2018;18(3):528-531

0 引言

病毒性角膜炎(virus keratitis)是严重的感染性眼病,包括上皮型、基质型和内皮型。病毒性角膜内皮炎是原发于角膜内皮的炎症导致角膜功能障碍,其临床表现多样、复杂,迁延不愈,反复发作可致角膜内皮功能失代偿^[1],不少临床工作者对该病的认识不足,导致误诊、漏诊率高^[2],延误治疗时机而导致角膜内皮失代偿甚至角膜移植等严重后果,所以及时并正确有效的治疗是关键。目前临床报道采用抗病毒药和糖皮质激素药物综合治疗角膜内皮炎取得良好的治疗效果^[3]。本研究综合分析病毒性角膜内皮炎患者的发病诱因、临床表现、病史,并观察采用糖皮质激素联合抗病毒药物的综合治疗方案后角膜内皮形态学的变化,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2014-01/2015-12 门诊收治的 48 例 48 眼单眼病毒性角膜内皮炎患者,利用自身对照研究的方法,排除观察期间发生其他任何眼部疾病的病例,将患眼 48 眼纳入治疗组,其对侧健眼纳入对照组。男 22 例 22 眼,女 26 例 26 眼;年龄 19~66(平均 37 ± 11)岁,病程 3~60(平均 10 ± 9.32)d。根据 Holland 分类标准^[4]:盘状型角膜内皮炎 32 眼(67%),弥漫型角膜内皮炎 10 眼(21%),线状型角膜内皮炎 6 眼(13%)。本研究经医院伦理委员会批准,且经患者同意签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 眼部滴更昔洛韦滴眼液、氯替泼诺滴眼液、普拉洛芬滴眼液每日 4 次;每 5d 点药次数递减;每晚复方托吡卡胺滴眼液散瞳 1 次。所有患者给予人工泪液和角膜保护剂。病情较重者给予口服阿昔洛韦片 40mg,3 次/d,根据病情的变化连续服用 1~3mo。每周测量眼压 1 次,眼压高患者局部滴降眼压眼药水,至眼压正常时停用。每 2wk 复查 1 次肝肾功。待病情稳定后,维持治疗 2wk 后停药。

1.2.2 观察指标 详细询问患者病史,回顾患者发病的诱

因,发病后的主要临床症状,并通过裂隙灯显微镜(放大倍率:16 倍)观察并记录角膜水肿的位置、范围、后弹力层皱褶和 KP 等的变化,并拍照保存。采用标准对数视力表对患者双眼就诊和治疗后 3mo 视力进行测量并记录。利用共聚焦显微镜检测角膜内皮细胞计数和内皮形态的变异率,并通过光学相干断层扫描仪对角膜厚度进行测量。所有患者均测量 3 次,取平均值。

疗效判断:观察治疗后 1、2、3mo 患者的治疗效果。有效:角膜基质水肿、内皮混浊消退,角膜后 KP 消失或消退,视力提高。无效:角膜基质水肿,内皮混浊无消退,角膜后 KP 不变,视力无提高。治愈:各体征均消失。复发:治疗有效,停药或治疗过程中再次出现角膜基质水肿,内皮混浊或加重,视力下降或不变。

统计学分析:数据使用 Excel2007 进行整理,采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示。服从正态分布的计量资料两组间比较使用独立样本 t 检验,不服从正态分布的计量资料两组间比较使用 Wilcoxon 秩和检验,治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床表现分析 本组 48 眼(100%)患者均存在眼红、眼疼、畏光、流泪和视力下降、视物模糊等症状,其中 41 眼(85%)发病前均有明显诱因:咽痛、感冒、加班、熬夜、喝酒、情绪波动、劳累病史。所有患者均无外伤和手术史。治疗前患眼视力(小数记录) <0.1 者 13 眼(27%), $0.1 \sim <0.3$ 者 23 眼(48%), $0.3 \sim <0.6$ 者 10 眼(20%), ≥ 0.6 者 2 眼(4%),矫正视力均不能提高。眼部体征:48 眼患者均有睫状充血、角膜上皮水肿混浊,严重患者有上皮微囊样水泡,后弹力层皱褶,水肿区伴有色素角膜后沉着物(keratic precipitate, KP)或细小羊脂状 KP,瞳孔 2.5~3.5mm,对光反射正常,均无虹膜粘连。其中有 4 眼(8%)眼压增高,眼压在 29~41(平均 32.00 ± 6.00)mmHg,其余眼压均 <21 mmHg。对照组眼部体征:48 眼患者均结膜无或轻度充血,角膜透明,无 KP,瞳孔直径 2.5~3.5mm,对光反射正常,眼压均 <21 mmHg。

2.2 治疗效果评估 本组患者病情均得到控制,在随访期间患者眼部各项体征和自觉症状均有不同程度改善。患者视力(小数记录) <0.1 者 2 眼, $0.1 \sim <0.3$ 者 10 眼, $0.3 \sim <0.6$ 者 26 眼, ≥ 0.6 者 10 眼,随访 3mo 期间复发 2 眼,复发 1 眼遗留角膜瘢痕,另 1 眼遗留角膜云翳,总有效率达 96%。对治疗后 1、2、3mo 治疗效果评估显示:治疗 1mo 有效率达 100%,其中 42 眼患者痊愈,治愈率达 88%,且未见复发病例;治疗 2mo 有效率和治愈率达 100%,且 1 眼(2%)复发;治疗 3mo 治愈率同治疗 2mo,但 2 眼(4%)复发。

2.3 患者角膜内皮形态学比较 治疗 3mo 后治疗组的角膜内皮细胞计数和角膜的厚度均较治疗前下降,自身对照显示治疗后 3mo 治疗组的细胞计数($t=2.952, P=0.004$)和 OCT 角膜厚度($t=2.584, P=0.011$)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。且治疗组的角膜内皮细胞多形性变异率也较治疗前明显增加,治疗 3mo 后治疗组为(45.85 ± 6.29)%,对照组为(40.62 ± 5.16)%,治疗组高于对照组,差异有统计学意义($t=4.458, P<0.001$,表 1)。

表1 患者角膜内皮形态学变化

分组	眼数	细胞计数(个/mm ²)	细胞多形性变异率(%)	角膜厚度(μm)	$\bar{x} \pm s$
对照组	48	2580.44±455.97	40.62±5.16	513.96±23.61	
治疗组	48	2297.00±484.35	45.85±6.29	502.02±21.61	
<i>t</i>		2.952	4.458	2.584	
<i>P</i>		0.004	<0.001	0.011	

注:治疗组:患眼;对照组:对侧健眼。

2.4 患者治疗前后视力的比较 视力值换算成 LogMAR 视力,治疗前治疗组的视力中位数为 0.70(0.38~1.10) LogMAR,而对照组的视力中位数为 0.20(0.10~0.20) LogMAR,治疗组的视力差于对照组,差异有统计学意义($Z = -5.766, P < 0.001$)。治疗后治疗组的视力恢复到 0.20(0.10~0.40) LogMAR,治疗前后比较差异有统计学意义($Z = -6.089, P < 0.001$);治疗后治疗组与对照组的视力情况比较,差异无统计学意义($Z = 1.310, P = 0.190$)。

3 讨论

Khodadoust 等^[1]于 1982 年首次提出了角膜内皮炎这一概念,我国孙秉基于 1989 年在国内首次报告此病^[5]。角膜内皮炎的具体病因仍不是十分清楚,但越来越多的研究认为,主要与病毒感染和免疫反应相关,常见的病毒包括单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和带状疱疹病毒^[6],巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)也有报道^[7]。机体感染后病毒可在宿主神经节内,特别是三叉神经节内终身潜伏。体内各种因素诱导激活潜伏在三叉神经节的 HSV,激活的病毒随神经轴浆运输至角膜和小梁网,引起角膜基质的一系列病理改变或房水感染,诱发免疫反应。免疫活性细胞攻击角膜基质内皮细胞,破坏其屏障作用而导致角膜内皮炎的发生^[8]。本组患者大部分有发病诱因和既往角膜病史,与此观点相一致。

目前角膜内皮炎的诊断主要依据病史、临床表现和眼部体征,实验室检查诊断方法较少。Holland 等^[4]临床诊断标准被广泛接受:(1)多见于青壮年,多为单眼发病;(2)多发病急,表现为眼红、眼痛和视力下降;(3)角膜上皮和基质水肿,但无角膜浸润,可有角膜上皮小泡或大泡样改变,内皮粗糙或灰白色混浊;(4)角膜水肿的部位伴有羊脂状 KP 的存在和虹膜睫状体炎,前房反应轻;(5)继发小梁网炎,可伴有眼压升高;(6)本病容易复发。因角膜水肿的位置不同,角膜内皮炎可分为不同的种类,其中以盘状角膜内皮炎最多见。本组患者的临床体征也以盘状角膜水肿、水肿区角膜后沉着物、合并前部葡萄膜炎为特点,其中 4 眼患者治疗第 2wk 时出现高眼压,平均 32±4.8mmHg,经过降眼压、散瞳处理治疗后,眼压下降至正常。Amano 等^[9]研究也证实,单纯疱疹病毒可引起小梁网炎,导致眼压升高;对于高眼压药物控制不良者行小梁切除术,可有效控制眼压,减轻角膜水肿和角膜内皮炎。本研究中患者的眼压均能通过药物控制,未出现行小梁切除的患者。

角膜内皮炎治疗方案的效果及其对角膜形态的影响是本文研究的重点。对因治疗是解决问题的根本,目前眼科常用的抗病毒眼药有阿昔洛韦和更昔洛韦。更昔洛韦是阿昔洛韦的换代产品,具有较高的生物利用度,起效快、半衰期更长,眼表毒性低,治疗效果好^[10]。本组患者局部用更昔洛韦滴眼液每日 4 次,根据炎症消退情况再逐渐减

量至每日 1 次;对于重症患者口服阿昔洛韦片 40mg 每日 3 次,连续服用 1~3mo。本组患者此治疗方法临床疗效显著,与此前文献报道一致^[11]。治疗期间注意患者肝、肾功能的损害,如有明显肝肾损害,加用护肝肾药物,或停用阿昔洛韦片。

但角膜内皮炎是一种免疫性疾病,单纯抗病毒治疗效果并不理想,皮质类固醇激素的应用不可避免,基本原则是在足量应用全身和局部抗病毒药物的基础上,选择生物利用率高的皮质类固醇激素,将眼内炎症迅速控制后逐渐减量,缓慢减量和维持治疗到停药。减量的过程中,避免突然减量和突然停药,同时要充分考虑药物的浓度和频度。抗病毒药物和全身皮质激素治疗根据患者角膜混浊、水肿恢复情况和眼压控制情况而逐渐减量;全身抗病毒药物阿昔洛韦片,40mg/d,维持治疗以防止复发。本组患者选用综合治疗方案,皮质类固醇激素应用的浓度和频度要根据患者的病情建立个体化的治疗方案,有效缩短病程并获得良好的治疗效果。皮质类固醇激素作为强有力的抗炎药物已在临床得到广泛认可,但其副作用如升高眼压、并发白内障以及诱导炎症复发等,使其在临床的应用格外慎重,非甾体类药物可以在病情相对稳定时替代皮质类固醇激素。我们也认为非甾体类药物能通过抑制前列腺素合成,联合应用时可减轻免疫反应,起到增强疗效和减少复发的作用。

我们认为在眼表保护方面,人工泪液和眼表保护剂建议应用于所有角膜内皮炎患者。它可以保持眼表润滑和稳定改善症状,并与抗病毒和糖皮质激素药物联合应用杀伤病毒、控制炎症,同时帮助受损组织愈合,更快控制病情、获得治愈。

目前对本病已有荧光抗体、血清抗体、房水细胞检查法等,但这些结果均缺乏特异性,且阳性率较低,临床应用受限^[12]。本组有 48 眼均进行非侵入性检查:角膜共聚焦显微镜和前节 OCT 检查,前者结果显示角膜内皮细胞形状不规则,细胞肿胀变大,六边形角膜内皮细胞百分数和密度相对正常值减少;后者结果显示角膜厚度有变薄,基质层反射增强,结构紊乱,内皮层不平滑。Deng 等^[13]利用角膜共聚焦显微镜在角膜内皮炎患者中查到一些角膜水肿所致的改变。本研究患者经严格密切的临床观察,发现治疗组角膜内皮的细胞计数和角膜厚度较对照组减少,如果延迟治疗时间,采用错误的治疗方案,那么患者的角膜内皮功能将会极大地损失,造成不可挽回的后果,所以我们建议抗病毒和糖皮质激素联合治疗缩短病程,可减轻角膜改变,提高预后,恢复视力。同时我们也可以考虑把角膜共聚焦显微镜和前节 OCT 检查角膜厚度的方法作为病毒性角膜内皮炎辅助诊断的方法。本研究结果显示,角膜内皮炎的患者治愈角膜内皮的数量减少,角膜内皮细胞的变异率增加,且形态学的研究显示角膜的

厚度减少,这些典型的特点也可以作为诊断角膜内皮炎的依据。在本研究中,我们发现大部分的患者视力恢复较好,但也有个别视力恢复差的患者,我们考虑迁延病史的患者视力差与角膜厚度改变影响屈光、基质层细胞结构紊乱影响角膜透亮度相关,而且角膜上皮水肿导致视力下降。总而言之,都与内皮六边形细胞百分数和密度下降相关。

以上的研究得出,全面的检查、及时的综合治疗才是治疗角膜内皮炎的重点。临床医师应依据患者情况,结合不同药物制剂的剂型、浓度、穿透性情况,密切观察患者病情变化,给予个体化的治疗方案,为角膜内皮炎患者治愈提供正确的途径。

参考文献

- 1 Khodadoust AA, Hirst LW. Diurnal variation in corneal endothelial morphology. *Ophthalmology* 1984;91(10):1125-1128
- 2 van der Meulen IJ, van Rooij J, Nieuwendaal CP, et al. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea* 2008;27(5):539-544
- 3 晏晓明. 角膜内皮炎. *中华眼科杂志* 2008;44(2):189-192
- 4 Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999;18(2):144-154

- 5 贺焱,孙承基,赵东卿. 角膜内皮炎的分类及治疗. *眼科研究* 1990;3(8):159-161
- 6 Inoue Y. Review of clinical and basic approaches to corneal endotheliitis. *Cornea* 2014;33 Suppl 11:S3-S8
- 7 Koizumi N, Suzuki T, Uno T, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008;115(2):292-297
- 8 Fan TJ, Zhao J, Hu XZ, et al. Therapeutic efficiency of tissue-engineered human corneal endothelium transplants on rabbit primary corneal endotheliopathy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011;12(6):492-498
- 9 Amano S, Oshika T, Kaji Y, et al. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 1999;127(6):721-722
- 10 Farooq AV. Herpes Simplex Virus Keratitis and Resistance to Acyclovir. *Cornea* 2017;36(2):e4-e5
- 11 Serna - Ojeda JC, Graue - Hernandez EO. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents - comment. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(3):316-317
- 12 Burcea M, Gheorghe A, Pop M. Incidence of Herpes Simplex Virus Keratitis in HIV/AIDS patients compared with the general population. *J Med Life* 2015;8(1):62-63
- 13 Deng SJ, Li WW, Hou WB, et al. *In vivo* confocal microscopy study of corneal endotheliitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2012;48(1):9-15